AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(DIREKTOR: GEHEIMRAT PROF. DR. M. BORST)

KERNMESSUNGEN BEIM TEERKREBS DER WEISSEN MAUS

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST UND EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

BAYER. LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

WLADIMIR EPANTSCHIN
AUS ST. PETERSBURG

1928

SONDERABDRUCK AUS DER „ZEITSCHRIFT FÜR KREBSFORSCHUNG", BD. 26

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN. 1928

Dekan: Professor Dr. Max Borst

Referent: Professor Dr. Max Borst

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 1928

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINER BRAUT GEWIDMET

Unter den Versuchen, Geschwülste experimentell zu erzeugen, haben die sog. Reizversuche die größte Bedeutung. Diese Versuche gehen von der Virchowschen Theorie aus. Es gelang durch die allerverschiedensten Irritationen von Geweben, maligne Neoplasmen im Tierexperiment zu erzeugen, besonders den Krebs.

Unter diesen Versuchen hat sich die von *Tsutsui* 1918 angegebene Methode der fortlaufenden Teerung der Rückenhaut der weißen Maus als durchaus brauchbar erwiesen und dem Studium der Carcinomgenese wertvolle Anregung gegeben.

In den folgenden Jahren sind diese Versuche durch *Fibiger*, *Bang*, *Deelman*, *Bierich*, *Teutschlaender*, *Jordan*, *Liepschütz*, *G. Döderlein* u. a. mit verschiedenen Modifikationen wiederholt und an einem großen Material nachgeprüft worden.

Die Erfolge einzelner Autoren sind dabei aber sehr verschieden gewesen. Die einen berichteten über eine große Anzahl positiver Ergebnisse, während andere zu sehr viel geringeren Werten kamen.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Tierexperimente hat *Borst*[2] zu besonderer Vorsicht gemahnt. In dieser Auffassung haben besonders Experimente am Kaninchen bestärkt, die *Borst* zusammen mit *Wacker* und *De Nito* ausgeführt hat. Dabei wurden die Tiere bei dauernder Cholesterinüberfütterung an den Ohren abwechselnd mit Rohparaffinöl, Teer und β-Naphthylamin bepinselt. Nach kurzer Zeit der Teerbehandlung entwickelte sich bei einem der Versuchstiere eine carcinomverdächtige Infiltration, die rasch weiterwuchs und deren Probeexcision das histologische Bild eines typischen Carcinoms darbot. Nach der Excision aber bildete sich der Tumor völlig zurück. Auch andere Infiltrate und ulcerierte Stellen verschwanden spontan fast spurlos. Trotz weitgehender morphologischer Ähnlichkeit waren es also keine echten Carcinome, sondern nur carcinomähnliche Bil-

dungen — „Carcinoide", wie sie von *Borst* bezeichnet wurden. Damit soll gesagt werden, daß es epitheliale Geschwülste sind, die eine Mittelstellung zwischen den gutartigen Epitheliomen und den Carcinomen einnehmen. Obwohl sie ein dem Carcinom durchaus ähnliches histologisches Bild aufweisen, besitzen sie nicht das Hauptkriterium des Krebses: — die Bösartigkeit — (*G. Döderlein*[3]).

Bei Abwesenheit von Metastasen, die bei Hautcarcinomen relativ selten sind, verlangt *Borst*[2] mindestens den Nachweis einer lokal fortschreitenden autodestruktiven Heterotopie zur Diagnose „Krebs".

G. Döderlein, der Teermäusexperimente in großem Maßstabe an dem Münchner Pathologischen Institute leitete, verlangte, dem Borstschen Gedanken folgend, den Nachweis eines nach Einstellen der Teerung fortschreitenden „autonomen destruierenden Wachstums im Hautmuskel" als genügenden Ausdruck der Bösartigkeit für die Diagnosenstellung Carcinom. Danach sollten diejenigen Tumoren, die sich dem Hautmuskel gegenüber durch ein exstruktiv verdrängendes Wachstum auszeichneten, als Carcinoide angesprochen werden, obwohl sie sonst ein den Carcinomen sehr ähnliches histologisches Bild aufweisen.

Der Literatur über den Teerkrebs der weißen Maus ist weiterhin ein dem spontanen Krebs des Menschen ähnliches Verhalten der Zellkerne zu entnehmen, nämlich eine große Variabilität ihrer Form und Größe.

Wie verhalten sich in dieser Hinsicht die vorstehend definierten Carcinoide? Darüber berichtet *G. Döderlein*[3], indem er auf eine starke Kernpolymorphie der durch ihn erzeugten Carcinoide hinweist.

Von diesen Angaben ausgehend, ist es naheliegend, durch vergleichende Kernmessungen an normaler Mäuserückenhaut einerseits, durch Teerung erzeugten Carcinomen und Carcinoiden andererseits, dieses Verhalten genauer zu untersuchen.

Im Jahre 1907 befaßte sich *H. Oertel*[7] mit der Frage der Zellkernveränderungen im beginnenden Krebs an Hand eines primären Lebercarcinoms, das sich bei einem Fall von Hanotscher Lebercirrhose entwickelte. Es fiel ihm damals auf, daß die Carcinomzellkerne sich auffallend vergrößert hatten im Vergleich zu atrophischen und normalen Leberzellkernen. Kernmessungen wurden aber von ihm nicht vorgenommen. Im nächsten Jahre berichtete *Heiberg*[4], daß er einige mikrometrische Kernmessungen bei Carcinom vorgenommen habe, um den Größenunterschied gegenüber den Mutterzellen, aus denen der Krebs sich entwickelte, festzustellen. Er befaßte sich aber nur mit wenigen Carcinomfällen und stellte fest, daß die Krebszellkerne in der Regel größer sind als die Kerne der betreffenden Mutterzellen.

Im Jahre 1909 hat *Nomicos*[6] unter Leitung von *Borst* eine große Zahl von vergleichenden Kernmessungen systematisch durchgeführt an verschiedensten normalen Organen verschiedenen Alters, bei physio-

logischer Hypertrophie, pathologischer Hyperplasie, bei gutartigen Epitheliomen und schließlich bei Carcinomen. Dabei ergab sich für normale Organe, bei Hypertrophie und Hyperplasie keine wesentliche Differenz der Kerngröße. Dagegen haben alle untersuchten Carcinome einen auffallenden Wechsel in der Kerngröße gezeigt. Meistens waren sie größer, unter Umständen sehr viel größer, nur ausnahmsweise kleiner als die betreffenden Kerne der Mutterzellen. Es ist somit festgestellt worden, daß bei Carcinom die Kerngröße meistens beträchtlicher als bei Normalzellen und bei Zellen in anderen pathologischen Prozessen ist. Damit ergab die Untersuchung der Kerngrößen zwar nichts absolut Spezifisches für das Carcinom, „wenn man aber nicht auf die durchschnittliche Größe der Kerne, sondern auf den Umfang der Schwankungen der Kerngröße innerhalb eines Carcinoms achtet, so ergibt sich, daß allerdings bei keiner anderen Form von Epithelneubildung eine solche Variabilität festzustellen ist wie beim Krebs“ (*Borst*[1]).

Im Jahre 1921 befaßte sich *Heiberg*[5] neuerdings mit Kernmessungen, und zwar, um ein leicht durchführbares Verfahren anzugeben zur Diagnose des Hautcarcinoms und dessen Abgrenzung von den übrigen atypischen epithelialen Wucherungen, zu denen die Haut überhaupt Neigung bei chronischen entzündlichen Prozessen verschiedener Ätiologie (z. B. Lupus) aufweist. An Hand von 40 Fällen von „spinocellulärem“ Krebs der Haut kam er zur Überzeugung, daß Kernmessungen sich leicht diagnostisch für Carcinom verwerten lassen, wenn Maße von 15 μ und darüber vorliegen, da so hohe Werte nicht zu finden sind in einfachen atypischen epithelialen Proliferationen. Diese zeigen nach *Heiberg* zunächst keine höheren Werte als bei normaler Haut.

Für meine Messungen bediente ich mich einer Leitzschen homogenen Öl-Immersion 1/12 und eines Leitzschen binokulären Stereo-Aufsatz-Tubus nach *Lichotsky* mit Okular-Paar II (6×) versehen; in einem derselben war ein Okularmikrometer (5 mm in 50 Teilen) eingebracht. Bei der stets gleichen Tubuslänge entsprach jeder Meßstrich 1,8 μ. Die Vergrößerung, womit gearbeitet wurde, ist ca. 630 × gewesen.

Heiberg[4] benützte die folgende Methode bei seiner zuerst erwähnten Arbeit: Er teilte sämtliche Kerne des Präparates der Größe nach in Gruppen ein und maß von jeder soviele Kerne, als es ihm im prozentuellen Verhältnis richtig schien, im ganzen 50 Kerne in jedem Präparat.

Nomicos[6], der sich mit der Feststellung der mittleren Kerngröße befaßte, untersuchte seinerzeit die nach Form und Größe am häufigsten vorhandenen Kerne, indem er insgesamt 20—30 Kerne von jedem Präparat zur Messung heranzog.

Bei meinen Messungen wollte ich den Umfang der Kerngrößenschwankungen innerhalb eines Tumors feststellen. Zu diesem Zwecke

habe ich alle dazu geeigneten Kerne, durchschnittlich 35 in jedem Tumor der Messung unterworfen.

Daher suchte ich zuerst Zonen auf, wo der Tumor in kräftiger Wucherung begriffen war. An den Stellen, wo sich kleinzellige Infiltrationen oder degenerative Veränderungen zeigten, habe ich von Messungen abgesehen bzw. besonders darauf hingewiesen. Herangezogen wurden ausschließlich Kerne, die ganz im Schnitte getroffen waren, was daran zu erkennen war, daß darüber bzw. darunter Kerne oder Zellteile anderer Zellen beim Heben und Senken des Tubus sich sichtbar machten. Es soll dazu bemerkt werden, daß nur solche Kerne zur Messung kamen, deren Achsen parallel der Schnittebene lagen, wovon ich durch Tubusspiel mich überzeugen konnte. Gemessen wurde stets die größte Länge und Breite.

Zur Untersuchung standen mir die durch Teerpinselung erzeugten Tumoren weißer Mäuse der G. Döderleinschen Versuche zur Verfügung. Die ganze Versuchsreihe bestand aus 100 Mäusen, 57 davon schieden durch vorzeitigen Tod aus. Von den übrigen 43 Mäusen kam es in 7 Fällen zur Entwicklung eines echten Carcinoms, 4mal entstanden sog. Carcinoide.

Über die zur Erzeugung dieser Tumoren eingeschlagene Technik muß auf die Originalarbeit von *G. Döderlein*[3] (Zeitschr. f. Krebsforsch. 23. 1926) verwiesen werden.

Bei der Verwendung der von den G. Döderleinschen Untersuchungen bereits vorhandenen Schnittpräparate ergaben sich insofern Schwierigkeiten, als diese Präparate für meine Zwecke eine zu geringe Schnittdicke aufwiesen. Bei der oben erwähnten Technik waren nur die kleineren Zellkerne zu messen, da die größeren, die in den Präparaten reichlich vorkamen, meist nur angeschnitten waren. Da die meisten Tumoren in stark entzündlich infiltrierter Umgebung wucherten, waren nicht immer genügend zur Messung geeignete Stellen zu finden. Jede solche Stelle sollte ein Maximum an meßbaren Kernen liefern; deshalb wurde bei neuangefertigten Präparaten eine Schnittdicke von 15—20 μ benützt. Leider war das eingebettete Material sämtlicher Tumoren nicht mehr verfügbar, weshalb sich meine Kernmessungen nur auf 5 Carcinome und 4 Carcinoide erstrecken.

Zur Färbung benützte ich Hämatoxylin-Eosin, meist aber die van Giesonsche Methode, um den Parenchymstromagegensatz stärker hervorzuheben. Die sämtlichen Präparate waren in Formol fixiert und in Paraffin eingebettet.

Im nachstehenden folgen in Kürze zusammengestellt die Befunde der untersuchten Fälle nach Art und Dauer der Teerung, wie des histologischen Befundes. Auf die Beinahme der Zahlenwerte aller untersuchten Zellkerne, sowie der graphischen Darstellung derselben wurde

verzichtet und nur auf die Durchschnittswerte der untersuchten Kerne eines jeden Falles eingegangen. Diese wurden nach Länge und Breite, ausgedrückt in Meßstrichen und Mikra, jeweils beigenommen. Die Größenverhältnisse sämtlicher untersuchter Kerne eines jeden Falles sind jedoch in den später folgenden zusammenfassenden Diagrammen enthalten.

Darnach ergaben sich die folgenden Verhältnisse:

A. Für die Carcinome.

1. Maus II 49.

♂, 64mal geteert, Teer II, 6 Monate lang; nach Einstellen der Teerung $1^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Tief in den Hautmuskel eingebrochenes Carcinom. Lymphdrüsenmetastasen."

Die Durchschnittsgröße, aus 37 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 6,55 × 4,0
Mikra . . . . . 11,8 × 7,1 μ.

2. Maus II 53.

♂, 3 Monate alt bei Beginn der Teerung; 48mal geteert, Teer II, $4^3/_4$ Monate lang; nach Einstellen der Teerung $1^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Verhornendes, von einem Papillom ausgehendes, den Hautmuskel infiltrierendes Carcinom".

Die Durchschnittsgröße, aus 42 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 6,6 × 3,8
Mikra . . . . . 11,95 × 6,85 μ.

3. Maus II 55.

♀, 3 Monate alt bei Beginn der Teerung; 42mal geteert, Teer II, 5 Monate lang; nach Einstellen der Teerung 1 Monat weiteres autonomes Wachstum.

„Oberflächlich stark ulceriertes, den Hautmuskel durchbrechendes, sehr polymorphkerniges Carcinom."

Die Durchschnittsgröße, aus 33 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 7,1 × 4,2
Mikra . . . . . 12,8 × 7,3 μ.

4. Maus II 57.

♀, 3 Monate alt bei Beginn der Teerung; 42mal geteert, Teer II, 5 Monate lang; nach Einstellen der Teerung 1 Monat weiteres autonomes Wachstum.

„Verhornendes, den Hautmuskel infiltrierendes, sehr polymorphkerniges Carcinom. Metastasen in Lymphdrüsen und Lunge."

Die Durchschnittsgröße, aus 36 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 7,15 × 3,3
Mikra . . . . . 12,9 × 6,4 μ.

5. Maus II 58.

♀, 3 Monate alt bei Beginn der Teerung; 37mal geteert, Teer II, 4 Monate lang; nach Einstellen der Teerung $1^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Kraterförmiges, zentral exulceriertes, den Hautmuskel infiltrierendes, sehr polymorphkerniges Carcinom. Metastasen in Lymphdrüsen."

Die Durchschnittsgröße, aus 73 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 7,25 × 4,0
Mikra . . . . . 13,0 × 7,2 μ.

B. Für die als Carcinoid angesprochenen Mäusetumoren.

1. Maus II 2.

♀, 45mal geteert, Teer I, $4^1/_2$ Monate lang, nach Einstellen der Teerung $2^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Carcinoid entartetes, verhorntes Papillom mit ausgeprägter Kernpolymorphie. Kein Einbruch in die Hautmuskulatur."

Die Durchschnittsgröße, aus 44 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 6,6 × 4,3
Mikra . . . . . 11,9 × 7,8 μ.

2. Maus II 3.

♂, 44mal geteert, Teer I, 4 Monate lang; nach Einstellen der Teerung $2^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Mächtiger, stark verhornter, epithelialer Tumor, ausgeprägte Kernpolymorphie. Kein Durchbruch des Hautmuskels."

Die Durchschnittsgröße, aus 32 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 6,3 × 4,2
Mikra . . . . . 11,5 × 7,55 μ.

3. Maus II 30.

♂, 40mal geteert, Teer I + Rohparaffinöl, $4^1/_2$ Monate lang; nach Einstellen der Teerung $2^1/_2$ Monate weiteres autonomes Wachstum.

„Stark verhorntes, zentral zerfallendes Carcinoid. Kein Einbruch in den Muskel. Starke Kernpolymorphie."

Die Durchschnittsgröße, aus 61 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 5,7 × 3,9
Mikra . . . . . 10,3 × 7,0 μ.

4. Maus II 54.

♀, 3 Monate alt bei Beginn der Teerung; 34mal geteert, Teer II, $4^3/_4$ Monate lang; nach Einstellen der Teerung $^1/_2$ Monat weiteres autonomes Wachstum.

„Carcinoid entartetes, verhorntes Papillom mit starker Kernpolymorphie. Kein destruierendes Tiefenwachstum."

Die Durchschnittsgröße, aus 37 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 5,75 × 3,5
Mikra . . . . . 10,35 × 6,3 μ.

Um normale Vergleichswerte zu gewinnen, wurde normale, ungeteerte Mäuserückenhaut ebenfalls Kernmessungen unterworfen. Die Zellkerngrößen des Stratum germinativum lagen zwischen 2,75 × 2,0 Meßstr. (4,95 × 3,6 μ) und 6,0 × 4,75 Meßstr. (10,8 × 8,55 μ).

Die Durchschnittsgröße der Kerne des Stratum germinativum, aus 100 Kernen berechnet, ergab:

Meßstriche . . . . . 4,4 × 3,1
Mikra . . . . . 7,95 × 5,6 μ,

was der Durchschnittsgröße der Kerne des Stratum germinativum der Menschenhaut ungefähr entspricht, wofür *Nomicos*[6] folgende Werte angegeben hat:

Meßstriche . . . . . 4,5 × 3,75
Mikra . . . . . 8,1 × 6,75 μ.

Die vorstehenden Untersuchungen ergaben folgendes: Die kleinsten Kerngrößen der untersuchten Carcinome lagen im ganzen innerhalb der

Grenzen normaler Kernwerte, obwohl etwas in der Breite abweichend; nur in einem Carcinom wurden Größen beobachtet, die unterhalb der im normalen Hautepithel vorhandenen lagen, nämlich 2,0×2,0 Meßstriche (=3,6×3,6 μ) bei Maus II 57. (Siehe Abb. 1.)

Zumeist lagen die Längen der gemessenen Kerne zwischen 4,5 (=8,1 μ) und 9,0 (=16,2 μ), die Breiten zwischen 2,5 (=4,5 μ) und 5,5 (=9,9 μ).

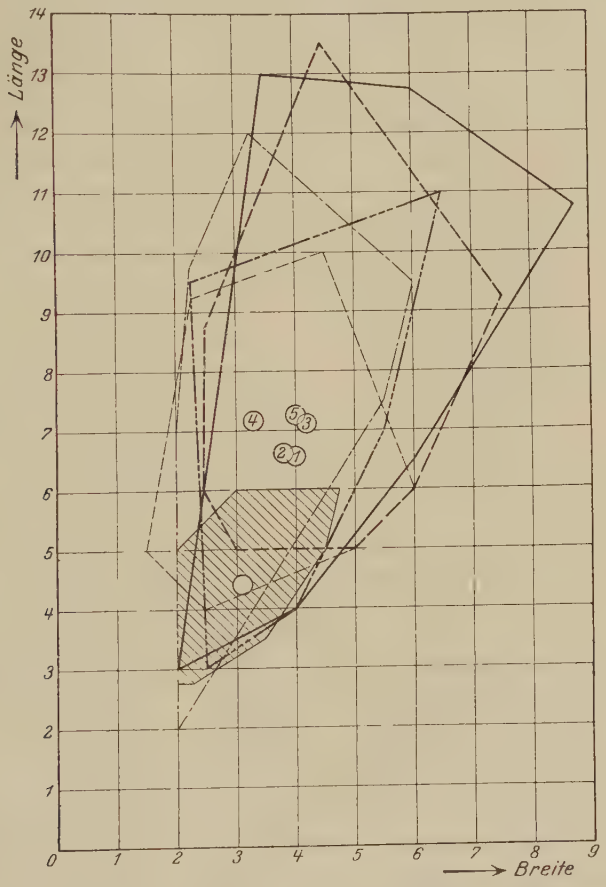

Abb. 1. Vergleichende Zusammenstellung der Kerngrößen der untersuchten Carcinome. Schraffiertes Feld: umfaßt die Kernwerte der normalen Mäuserückenhaut. Durchschnittsgröße (leerer Kreis): 4,4 × 3,1 Meßstriche = 7,95 × 5,6 μ. — • • — Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoms der Maus II 49. Durchschnittsgröße (Kreis 1): 6,55 × 4,0 Meßstriche = 11,8 × 7,1 μ. – – – – Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoms der Maus II 53. Durchschnittsgröße (Kreis 2): 6,6 × 3,8 Meßstriche = 11,95 × 6,85 μ. — — — Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoms des Maus II 55. Durchschnittsgröße (Kreis 3): 7,1 × 4,2 Meßstriche = 12,8 × 7,3 μ. – • – Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoms der Maus II 57. Durchschnittsgröße (Kreis 4): 7,15 × 3,3 Meßstriche = 12,9 × 6,4 μ. ——— Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoms der Maus II 58. Durchschnittsgröße (Kreis 5): 7,25 × 4,0 Meßstriche = 13,0 × 7,2 μ.

Die größten Kernwerte zeigen in einzelnen Carcinomfällen Schwankungen, und zwar Längen zwischen 10,0 (= 18,0 μ) und 14,0 (= 25,2 μ) bzw. Breiten zwischen 6,0 (= 10,8 μ) und 8,75 (= 15,75 μ).

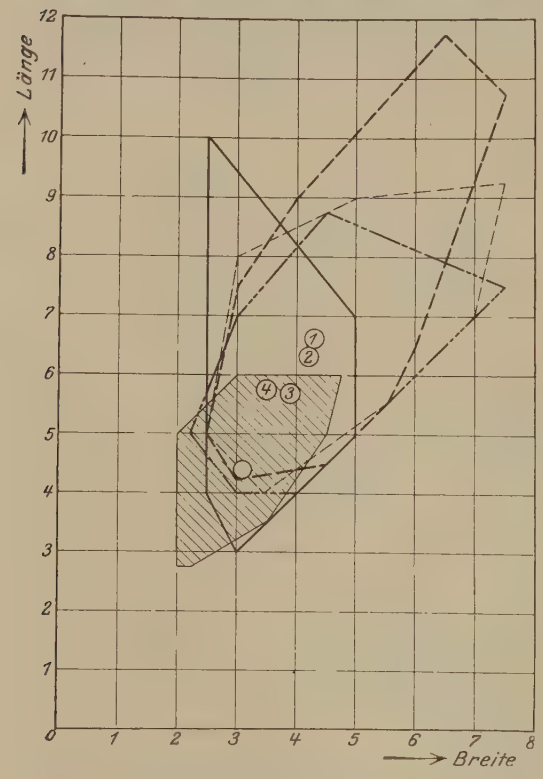

Abb. 2. Vergleichende Zusammenstellung der Kerngrößen der untersuchten Carcinoide. Schraffiertes Feld: umfaßt die Kernwerte der normalen Mäuserückenhaut. Durchschnittsgröße (leerer Kreis): 4,4 × 3,1 Meßstriche = 7,95 × 5,6 μ. – – – – Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoids der Maus II 2. Durchschnittsgröße (Kreis 1): 6,6 × 4,3 Meßstriche = 11,9 × 7,8 μ. — — — Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoids der Maus II 3. Durchschnittsgröße (Kreis 2): 6,3 × 4,2 Meßstriche = 11,5 × 7,55 μ. – • – Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoids der Maus II 30. Durchschnittsgröße (Kreis 3): 5,7 × 3,9 Meßstriche = 10,3 × 7,0 μ. ——— Feld: umfaßt die Kernwerte des Carcinoids der Maus II 54. Durchschnittsgröße (Kreis 4): 5,75 × 3,5 Meßstriche = 10,35 × 6,3 μ.

Die Carcinoide haben ein ähnliches Verhalten aufgewiesen. Die kleinsten Kerngrößen lagen innerhalb der im normalen Hautepithel vorhandenen Größen, jedoch in der Breite etwas abweichend.

Zumeist lagen die Längen zwischen 5,0 (= 9,0 μ) und 8,0 (= 14,4 μ) und die Breiten zwischen 3,0 (= 5,4 μ) und 5,5 (= 9,9 μ).

Die größten Kernwerte bei den einzelnen Carcinoiden lagen der Länge nach zwischen 8,75 (= 15,75 μ) und 11,75 (= 21,5 μ) bzw. ihre Breite zwischen 5,0 (= 9,0 μ) und 7,5 (= 13,5 μ).

Diese Schwankungen samt Durchschnittsgrössen sind in den vorstehenden Diagrammen wiedergegeben. Die Maße sind in Meßstrichen angegeben, und zwar entsprechen die Ordinaten den Längen und die Abszissen den Breiten der einzelnen Kerne.

Zum Vergleich führe ich die von *Nomicos*[6] für das Hautcarcinom des Menschen angegebene Durchschnittsgröße der Kerne an:

Meßstriche . . . . . 6,25 × 4,5
Mikra . . . . . 11,25 × 8,1 μ,

die die Gesamtdurchschnittsgröße der 26 von ihm untersuchten Fälle darstellt. Die Durchschnittsgrößen der einzelnen Fälle waren $4{,}75 \times 3{,}5$ Meßstriche ($= 8{,}55 \times 6{,}3\ \mu$) bis $7{,}5 \times 5{,}0$ Meßstriche ($= 13{,}5 \times 9{,}0\ \mu$).

Was die äußersten Größen der überhaupt in den untersuchten Präparaten gesehenen Kerne anbelangt, so ist folgendes zu sagen:

In den kleinzellig infiltrierten Bezirken konnten Werte bis $14{,}0 \times 7{,}0$ Meßstriche ($= 25{,}2 \times 12{,}6\ \mu$) (Carcinom, Maus II 55) und $14{,}5 \times 8{,}75$ Meßstriche ($= 26{,}1 \times 15{,}75\ \mu$) (Carcinoid, Maus II 30) nachgewiesen werden. Auch *Nomicos*[6] berichtet von solchen Bezirken: „Es ändert sich die Gestalt und die Größe der Kerne ... sie werden enorm groß, aufgequollen, plump und dick, mitunter stark polymorph." Jedoch möchte ich bemerken, daß nicht jede entzündlich infiltrierte Stelle diese Veränderungen aufgewiesen hat. Vielmehr gab es solche, wo sich die Kerne ähnlich den übrigen Kernen des Präparates verhielten. Die erwähnte „Verwilderung" machte sich besonders am Rande der Tumoren bemerkbar, wo der Tumor in ein dicht kleinzellig infiltriertes Corium einwuchert. Gerade da sind die größten Kernwerte in manchen Tumoren zu sehen gewesen.

Auch in der Nähe von Zerfallsherden sind analoge Größen gesehen worden, z. B. $14{,}0 \times 2{,}75$ Meßstriche ($= 25{,}2 \times 4{,}95\ \mu$) bzw. $10{,}5 \times 7{,}5$ Meßstriche ($= 18{,}9 \times 13{,}5\ \mu$) (Carcinom Maus II 57).

Zuletzt sind auch in den zur Verhornung neigenden Zellen der Carcinome und Carcinoide sehr hohe Kernwerte gefunden worden, wie z. B. $13{,}0 \times 6{,}5$ Meßstriche ($= 23{,}4 \times 11{,}7\ \mu$) (Carcinom, Maus II 49), $14{,}0 \times 4{,}75$ Meßstriche ($= 25{,}2 \times 8{,}55\ \mu$) bzw. $9{,}5 \times 7{,}5$ ($= 17{,}1 \times 13{,}5\ \mu$) (Carcinom, Maus II 53), $15{,}0 \times 5{,}5$ ($= 27{,}0 \times 9{,}9\ \mu$) (Carcinoid, Maus II 2), $10{,}0 \times 8{,}0$ ($= 18{,}0 \times 14{,}4\ \mu$) (Carcinoid, Maus II 54).

An sich genommen, weisen die Zellkerne der untersuchten Präparate eine auffallende Polymorphie auf, die bei sehr dünnen Schnitten einen übertriebenen Eindruck machen kann. Da viele Zellen bei dem regellosen Wachstum nur Teilstücke ihrer angeschnittenen Kerne in solchen Schnitten zeigen, können sie als kleine, große, runde, ovale und langgestreckte imponieren. Das ist besonders bei den länglich gestreckten Kernen der Fall. Ein flacher, breiter Kern, dessen im Schnitte getroffene breite Achse senkrecht zur Schnittebene steht, wird als auffallend langer und schmaler erscheinen, durch Tubusspiel bei dickeren Schnitten werden aber die richtigen Verhältnisse leicht aufgedeckt.

Daß es sich aber dennoch um eine echte Polymorphie bei den untersuchten Präparaten handelt, geht ohne weiteres aus den Diagrammen hervor.

Was die Mitosen anbetrifft, so sind solche zu finden nicht nur in den dem Stroma am nächsten gelegenen Zellreihen, sondern auch innerhalb der Epithelkomplexe. Über die Atypie der vorhandenen Mitosen möchte

ich mich vorsichtig aussprechen, da der Status der Präparate durch die beträchtliche Dicke der Schnitte eine sichere Beurteilung nicht erlaubt. Die Chromosomen waren als dicke, plumpe, undeutliche Komplexe zu sehen, was eine Zählung unmöglich machte.

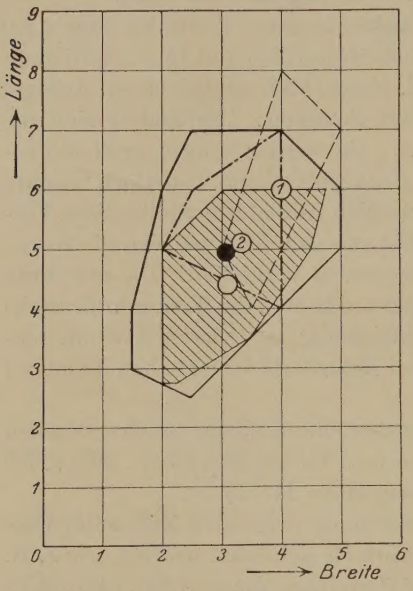

Abb. 3. Vergleichende Zusammenstellung der Kernwerte der Haut der Tumorumgebung mit normalen Werten. Schraffiertes Feld: umfaßt die Kernwerte der normalen Mäuserückenhaut. Durchschnittsgröße (leerer Kreis): 4,4 × 3,1 Meßstriche = 7,95 × 5,6 μ. ——— Feld: umfaßt die Kernwerte der Haut der Tumorumgebung. Durchschnittsgröße (schwarz ausgefüllter Kreis): 4,95 × 3,07 Meßstriche = 8,9 × 5,5 μ. – – – – Feld: umfaßt die Kernwerte der hyperplastischen Epithelstelle der an das Carcinoid angrenzenden Haut (Maus II 30). Durchschnittsgröße (Kreis 1): 6,0 × 4,0 Meßstriche = 10,8 × 7,2 μ. –·– Feld: umfaßt die Kernwerte der atypischen Epithelproliferationsstelle (Maus II 30). Durchschnittsgröße (Kreis 2): 5,1 × 3,35 Meßstriche = 9,2 × 6,0 μ.

In jedem Präparat ist die den Tumor umgebende Haut Untersuchungen nach der Kerngröße unterworfen worden. Im allgemeinen wies die Haut ein ziemlich gleiches Verhalten auf, indem sie gegen den Tumor hin einen wechselnden, aber nicht exzessiven Grad von Pachydermie zeigte. Der Papillarkörper verhielt sich verschieden, zeigte gewöhnlich nur geringe Abweichungen von der Norm. Nur hin und wieder fiel eine stärkere Verzweigung mit tieferem Eindringen ins Corium auf. Dieses wies verschieden starke kleinzellige Infiltration auf.

Was die Kernwerte anbelangt, so zeigten sie eine etwas größere Schwankungsamplitude als im normalen Stratum germinativum.

Eine hyperplastische Epithelverdickung der an den Tumor angrenzenden Haut (Carcinoid, Maus II 30) ergab Kernwerte von $4{,}0 \times 3{,}5$ Meßstrichen ($= 7{,}2 \times 6{,}3\,\mu$) bis $8{,}0 \times 4{,}0$ Meßstriche ($= 14{,}4 \times 7{,}2\,\mu$) und eine Durchschnittsgröße von $6{,}0 \times 4{,}0$ Meßstrichen ($= 10{,}8 \times 7{,}2\,\mu$).

Eine umschriebene, vom Tumor durch eine Strecke Haut getrennte Stelle mit atypischer Epithelproliferation (Carcinoid, Maus II 30), ergab Kernwerte von $4{,}0 \times 4{,}0$ Meßstrichen ($= 7{,}2 \times 7{,}2\,\mu$) bis $7{,}0 \times 4{,}0$ Meßstrichen ($= 12{,}6 \times 7{,}2\,\mu$) und eine Durchschnittsgröße von $5{,}1 \times 3{,}35$ Meßstrichen ($= 9{,}2 \times 6{,}0\,\mu$).

In dem vorstehenden Diagramm ist das Verhalten der eben besprochenen Haut der Tumorumgebung nebst normalen Kernwerten wiedergegeben. Es wird daraus ersichtlich sein, daß die Kerngrößen der Haut

der Tumorumgebung Abweichungen von den normalen Werten sowohl in der Kernlänge wie auch der Breite aufweisen.

Zusammenfassend läßt sich also sagen:

1. Längeren, systematischen Teerungen ausgesetzte Rückenhaut der weißen Maus zeigt gegenüber der normalen, ungeteerten Rückenhaut eine Vergrößerung der Kerne der Epidermis.

2. Die Zellkerne der untersuchten Epidermiscarcinome zeichnen sich durch eine tatsächliche Polymorphie und Größenzunahme aus, die mit den im menschlichen Hautkrebs gefundenen Zahlen im wesentlichen übereinstimmt.

3. Die Zellkerne der untersuchten Epidermiscarcinoide weisen ebenfalls Vergrößerung und Polymorphie auf, jedoch nicht in dem bei den Carcinomen beobachteten Maße.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. *Max Borst*, für die gütige Zuweisung des Themas und für den mir zur Verfügung gestellten Stereo-Aufsatz-Tubus sowie für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Dem Assistenten des Pathologischen Instituts, Herrn Dr. *Beck*, schulde ich Dank für die umsichtige Leitung.

Literatur.

[1] *Borst, M.*, Die Kerngröße der Krebszellen. Sitzungsber. d. physiol.med. Ges. zu Würzburg 1910. — [2] *Borst, M.*, Über Teercarcinoide. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1924. — [3] *Döderlein, G.*, Der Teerkrebs der weißen Maus. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — [4] *Heiberg, K.*, Über die Erklärung einer Verschiedenheit der Krebszellen von anderen Zellen. Nordisk med. arkiv, Abt. II 1908, H. 1. — [5] *Heiberg, K.*, Studien über Hautepithel-Atypie beim Krebs und Granulationsgewebe und die diagnostische Verwendung der Kerngröße. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**. 1921. — [6] *Nomicos, B.*, Vergleichende Untersuchungen über die Kerngröße bei verschiedenartigsten epithelialen Neubildungen, insbesondere bei Carcinomen. Inaug.-Diss. Würzburg 1910. — [7] *Oertel, H.*, On changes in nuclei in begining Cancer. N. Y. med. J. **86**. 1907.

Lebenslauf.

Ich, *Wladimir Epantschin*, staatenlos, geb. den 19. Januar 1899 (russ. Kalender) in St. Petersburg, Rußland. Sohn des Nikolai Epantschin, General a. D. in der ehemaligen Kais. Russ. Armee.

In Symferopol, Rußland, beendigte ich das achtjährige Humanistische Gymnasial-Studium und erlangte im Frühjahr 1918 das Reifezeugnis. Herbst 1918 wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Universität Taurien in Symferopol immatrikuliert, verbrachte dort zwei Semester. Im Oktober 1921 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München bei der Medizinischen Fakultät immatrikuliert, wo ich ohne Unterbrechung studiert habe. Mein Physikum habe ich am Anfang des sechsten Semesters am 20. Mai 1924 absolviert. Das Medizinische Staatsexamen habe ich am Ende meines sechsten klinischen Semesters am 24. Juli 1927 bestanden.